

Antibiyotik Kullanımı ve Mikrobiyota

Antibiotic Use and Microbiota

Ümit Kılıç, Mustafa Altındış

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Sakarya



Kılıç Ü, Altındış M. Antibiyotik Kullanımı ve Mikrobiyota.
J Biotechnol and Strategic Health Res. 2017;1 (Special issue):39-43

Özet

Mikrobiyotamız, insan vücudunun en karmaşık bileşenleri arasında yer almaktadır. Başta beta-laktam antibiyotikler olmak üzere antibiyotiklerin kullanımı, mikrobiyota bileşimini etkileyen başlıca faktörlerden biridir. Antibiyotiklerle ilgili mikrobiyotik değişikliklere neden olan faktör antibiyotiklerin sadece kimyasal yapıları değildir. Tedavinin süresi, dozu, farmakodinamik ve farmakokinetik etkileri, ayrıca her bir mikrobiyota üyesinin direnç seviyesi bu değişikliklerin kapsamını etkilemektedir. Yapılan çalışmalarla mikrobiyotamızdaki bakterilerin farklı antibiyotiklere karşı savunmasız ya da dirençli olabileceği görülmüştür. Dolayısıyla antibiyotik müdahalelerinin mikrobiyal bileşim ve metabolizma açısından farklı etkileri de gözlemlenmiştir. Antibiyotikler dünya çapında büyük ölçekte kullanılmaktadır ve antibiyotik reçeteleri artarak devam etmektedir. Bununla birlikte, mikrobiyotamız üzerindeki etkileri sınırlı çalışmalarla gösterilmiştir. Bu makale, insanlarda kullanımı olan antibiyotikler veya antibiyotik kombinasyonlarının başlıca barsak olmak üzere mikrobiyota kompozisyonundaki ve bunların moleküler ajanlarındaki (genler, proteinler ve metabolitler) değişikliklerle bağlantılı olmasıyla ilgili bir inceleme sunmaktadır.

Keywords: mikrobiyota, antibiyotikler

Abstract

Our microbiota is one of the most complex components of the human body. The use of antibiotics, primarily beta-lactam antibiotics, is one of the main factors affecting the microbiotic composition. Factors that cause microbiotic changes with antibiotics are not just chemical structures of antibiotics. The duration of treatment, dose, pharmacodynamic and pharmacokinetic effects, as well as the level of resistance of each microbiota member affect the extent of these changes. Studies have shown that microbial bacteria may be vulnerable or resistant to different antibiotics. Therefore, different effects of antibiotic interventions in terms of microbial composition, metabolism have been observed. (Therefore different effects on microbial composition and metabolism have been observed due to antibiotic interventions.) Antibiotics are used on a large scale worldwide, and antibiotic prescriptions are increasing. However, the effects on microbiota have been shown with limited studies. This article presents a review of antibiotics or antibiotic combinations in relation to changes in the microbiota composition and their molecular agents (genes, proteins, and metabolites), primarily the bowel. (This article presents a review about antibiotics or antibiotic combinations being linked to the changes in the microbiota composition, mainly bowel and their molecular agents (genes, proteins, and metabolites).)

Anahtar Kelimeler: mikrobiyota, antibiotics

Geliş Tarihi / Received : 28.09.2017

Kabul Tarihi / Accepted : 04.10.2017

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Arş. Gör. Dr. Ümit KILIÇ
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Sakarya

E-mail: md.umit@yahoo.com

Giriş

Son yıllarda bir çok araştırma sonucunda mikrobiyotanın konak fizyolojisi ve konakta gelişen patolojik olgularla yakından ilişkili olduğu anlaşılmıştır. Bu çalışmalar konak fizyolojisi ve patolojik olguların sadece konak hücrelerine ve genetik kodlarına bağlı olmadığını, başta bağırsakta olmak üzere mikrobiyotanın önemli rolü olduğunu göstermiştir. Bu kommensal hücre havuzu, konağı patojenlerin kolonizasyonu ve invazyonundan korunmaktadır. Yiyeceklerden ek enerji ve doku gelişimine yönelik anahtar molekülleri sentezleyecek, immün sistemi düzenleyen bazı etkileşimleri sağlayacak şekilde gastrointestinal yolağa yerleşmiş ve gelişmişlerdir¹⁻⁴.

Mikrobiyotanın öneminin anlaşılması ve yeni nesil sekans yöntemleri ile ayrıntılı inceleme imkanının oluşması, mikrobiyotanın değişiminin ayrıntılı incelemesini beraberinde getirmiştir. Deri, gastrointestinal yolak, oral kavite, solunum mukozaları, ürogenital sistem gibi geniş yüzeylere yerleşmiş en az 5000 filogenetik bakteri çeşidine kadar tanımlama yapılmıştır⁵. Araştırılan coğrafik bölge ve konakların çeşitliliği artırılarak mikrobiyota çeşitliliği hakkında daha fazla fikir sahibi olmamız yakın gelecekte mümkün olacaktır. Ancak birikmiş bilgiler, Bacteroidetes (% 48) ve Firmicutes (% 51) başta olmak üzere, filotiplerin kalan% 1'i Proteobakteriler, Fusobacteria, Verrucomicrobia, Siyanobakteriler, Actinobacteria ve Spirochaetes gibi 55 bakteri ve çeşitli türlerdeki Arkeae, mantar, protozoa, virüs gibi diğer mikroorganizmaları kapsamaktadır⁶.

Antibiyotik Kullanımının Mikrobiyota Kompozisyonuna Etkisi

Bilindiği gibi antibiyotikler yalnız hedef patojene etki edecek seçici toksisiteye sahip olmadığı için vücuda ve kommensal floraya karşı bazı etkilere sahiptirler ve tıp pratiğinde yoğun kullanılan vazgeçilmez ilaçlardır. Antibiyotik direnciyle beraber daha fazla reçete edilmeye de devam etmektedir⁷. Bu artan kullanımla beraber mikrobiyota üzerinde de artan etkiye sahiptirler. Bağırsak mikrobiyotasının derinlemesine dizi analizinin yapıldığı ve çok sayıda katılımcının olduğu yakın tarihli bir çalışmada antibiyotik kullanımı ile mikrobiyom kompozisyonundaki değişiklikler önemli ölçüde ilişkili olarak bulunmuştur⁸. Antibiyotiklerin mikrobiyom üzerine uzun süreli etkilerini gözlemek amaçlı sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir diğer prospektif çalışmada, gönüllülere 7 gün klindamisine verilir 2 yıl boyunca belli zamanlarda mikrobiyom kompozisyonları

değerlendirilmiştir ve önemli değişiklikler saptanmıştır. Özellikle Bacteroides cinsinin 2 yıl sonra bile orijinal kompozisyonuna dönemediği saptanmıştır⁹.

Bu etkiler, kullanılan antibiyotığın etki ettiği bölge, etki spektrumu, dozu, vücuda etkileri ve topluluktaki mikroorganizmaların direnç profili gibi birçok değişkene bağlı olarak gelişir. Bu etki sadece antibiyotığın piyasadaki molekülüne de ait değildir. İlaç ve fitokimyasal maddeler vücutta inaktif, aktif ve yan ürünlere dönüştüğü için ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamiği de bu etkilerde rol almaktadır (10). Yoğun ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı mikrobiyota üzerinde büyük bir baskı oluşturmaktadır. Mikrobiyotanın bileşimini olumsuz etkileyen diğer nedenler gibi geniş spektrumlu ve yoğun antibiyotik kullanımının da mikrobiyota üzerine kısa dönem etkileri ve nihayetinde uzun dönem etkileri olmaktadır. Bunun sonucunda taksonomik ve fonksiyonel olarak çeşitliliğini yitirmiş, patojen potansiyeli olan mikroorganizmaların kolonizasyonuna karşı koruyuculuğu azalmış 'disbiyotik mikrobiyota' oluşumu tanımlanmıştır^{9,11}. Yine bu etki sonucunda antibiyotiklere dirençli bakterilerin seçilimi ve yayılımı, hem konak hem de toplum sağlığı açısından olumsuz durumlara neden olabilmektedir¹².

Başta beta-laktam antibiyotikler olmak üzere birçok antibiyotığın mikrobiyotanın bileşimini etkilediği gösterilmiştir ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinin olumsuz etkilerinin gözlemlendiği çalışmalar ışığında bu etkileri en aza indirmek için patojen seçici, uygun doz ve süreli antibiyotik kullanımı ön plana çıkarılmıştır. Ancak farklı antibiyotiklerin farklı etkilerini gözlemek için kontrollü, fazla sayıda deneyler gerekmektedir. Antibiyotikler, enfektif hastalıklarda teröpatik olarak kullanıldığı gibi mikrobiyotaya etkilerinden dolayı bazı hastalıklarda mikrobiyotanın modülasyonu amacıyla da kullanım potansiyeline sahiptirler. Bu konuda irritabl barsak sendromunda rifaksimisin bu amaçla kullanımının bir seçenek olduğunu gösteren çalışmalar örnek verilebilir^{13,14}.

Antibiyotik kullanımının üzerlerinde etkilerinin fazla olduğu gözlenen ana bakteri grupları arasında başlıca Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes ve Proteobacteria grupları bulunmaktadır. Bu ana gruplardaki bazı cinsler Bifidobacterium, Bacteroides, Faecalibacterium, ve Escherichia göreceli olarak daha fazla etkilerin

gözlemlendiği cinslerdir. Diğer etkilenen bakteri grupları arasında Fusobacteria (Fusobacterium), Planctomycetes (Gemmat), ve Verrucomicrobia (Akkermansia) gibi bakteri grupları bulunmaktadır^{6,15-17}. Bu grup bakteriler üzerindeki etkilerin gözlemlendiği antibiyotiklerin başında sık kullanımları nedeniyle beta-laktam ve florokinolon grubu antibiyotikler gelmektedir. Ayrıca kombine tedavi rejimleri sık uygulandığı için mikrobiyom üzerinde de kombine etkiler sıklıkla oluşturmaktadır^{15,19}.

Bazı çalışmalardan spesifik örnekler verilecek olursa; amoksisilin ve linkozamidler (klindamisin) Fusobacteria grubuna^{15,17}, seftriakson ve sefalosporin Verrucomicrobia grubuna¹⁵, kinolonlar Firmicutes ve Proteobacteria grubuna¹⁵, polimiksinler ve sulfonamidler, Firmicutes ve Bacteroidetes grubuna^{20,21} etkili bulunmuştur. Bazı antibiyotiklerin bazı gruplar üzerinde ise etkileri gözlemlenmemiştir. Bu konuda çalışmalardan örnek verecek olursak; Aminogliko-

zidler ve tetrasiklinlerin Actinobacteria üzerinde²², florokinolonların Prevotella üzerinde 18, beta-laktamların Lactobacillus üzerinde^{15,22} anlamlı etkilerinin olmadığı saptanmıştır ve bu örneklerin sayısı çoğaltılabilir.

Antibiyotik kullanımının mikrobiyal gen ekspresyonu ve mikrobiyal metabolizma üzerine etkisi

Antibiyotiklerin ya da başka faktörlerin mikrobiyota üzerine tüm etkisini sadece 16s RNA sekans analizleri ile gözlemek mümkün değildir. Bunun nedeni olarak analiz sonucu saptadığımız nükleik asitlerin mikrobiyotanın tüm özelliklerini ve etkileşimlerini yansıtamaması gösterilebilir. Bu analiz yönteminde ölü veya metabolik olarak sessiz bakterilerin de genetik materyalleri saptanır. Halbuki metabolik olarak aktif bir sistemde dinamik yapının bir parçası olan mikrobiyota, canlılığı, sentezlediği ürünler, transkripsiyon faktörleri ile de sistemin parçaları olan mikroorganizmaları içerir²³. Bu

Tablo 1. Başlıca antibiyotiklerin mikrobiyom üzerine etkisi

AMOKSİSİLİN	Beta-laktam	Fusobacteria, Enterobacteriaceae sayısının azalması 15	Vitamin transportu, fosfat metabolizması, tRNA sentezi, stres cevabı ve antibiyotik direnci ile ilgili genlerin ekspresyonunda artış. İmmün hücrelerin ve mitokondriyal genlerin ekspresyonunda azalma 27
AMPİSİLİN	Beta-laktam	Başta Enterobacter spp. olmak üzere bakteriyel çeşitliliğin azalması	
SEFOTAKSİM	Beta-laktam	Enterobacteriaceae spp. ve anaerob bakterilerin azalması 28	*
MEROPENEM	Beta-laktam	Enterobacteriaceae, Streptococci, Clostridia, Bacteroides spp. Gram negatif koklarda azalma 29	*
SİPROFLOKSASİN	Florokinolon	Enterobacteriaceae spp. Firmicutes ve Proteobacteria bakteri çeşitliliğinin azalması ve kısa zincirli yağ asit üretiminin azalması 15	Vitamin transportu, fosfat metabolizması, tRNA sentezi, stres cevabı ve antibiyotik direnci ile ilgili genlerin ekspresyonunda artış. 30
KLARİTROMİSİN METRONİDAZOL	Makrolid ve nitroimidazol	Actinobacteria spp. azalması 31	*
KLİNDAMİSİN	Linkozamid	Bacteroides spp. streptococci ve anaerob bakterilerin azalması, 9 bakterilerin kısa zincirli yağ asit üretiminin azalması 32	İmmünglobulin proteinlerinin transtiretin ve kimotripsin benzeri elastaz ailesi proteinlerinin artması; T-cell aktivasyonu yapan protein ürünlerinin azalması, kimotripsinojen B, fosfolipaz A2, miyozin-1a ve sitokrom azalması 33
ERİTROMİSİN	Makrolid	Streptococci ve Enterobacteriaceae bakterilerinin azalması, stafilococci bakterilerinin artması ve anaerobik bakterilerin popülasyonunda değişiklikler 34	Vitamin transportu, fosfat metabolizması, tRNA sentezi, stres cevabı ve antibiyotik direnci ile ilgili genlerin ekspresyonunda artış 30
	Aminoglikozid	Başta Enterobacter spp. Actinobacteria olmak üzere bakteriyel çeşitliliğin azalması 35	*
STREPTOMİSİN	Aminoglikozid	Bakteriyel çeşitliliğin azalması, Ruminococcaceae ve Bacteroidaceae bakterilerinin artması 33	Transtiretin, sitokrom, miyozin-1a, kimotripsin benzeri elastaz ailesi proteinlerinin artması, kimotripsinojen B ve fosfolipaz A2, azalması 33
TİGESİKLİN	Tetrasiklin	Enterococci, E. coli, lactobasil bifidobacteria azalması, diğer enterobacteria ve mayalann artması, Bacteroidetes azalması, Proteobacteria artması 36, 37	*
VANKOMİSİN	Glikopeptid	Bakteriyel çeşitliliğin azalması	Vitamin transportu, fosfat metabolizması, tRNA sentezi, stres cevabı ve antibiyotik direnci ile ilgili genlerin ekspresyonunda artma İmmün hücrelerin ve mitokondriyal genlerin ekspresyonunda azalma 38

mikroorganizmalar antibiyotik tedavisi altında, sentezlediği ürünler ile antibiyotiği hidrolize edebilir, patojen mikroorganizmaların gelişmesine ya da inhibisyonuna neden olabilirler. Bu nedenle mikrobiyomdaki türlerin aktivitelerini, cDNA dan elde edilen 16S RNA amplikonları ile değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Yakın zamandaki bir çalışmada üç farklı antibiyotiğin mikrobiyotadaki bazı bakteri gruplarının üzerinde aktivite açısından etkileri incelenmiştir. Florokinolon ve beta-laktam antibiyotiklerle tedavi sırasında *Shewanella*, *Enhydrobacter*, *Halomonas*, *Ralstonia*, *Staphylococcus* (Proteobacteria), *Streptococcus*, *Clostridium*, *Enterococcus* (Firmicutes), *Eggerthella*, *Propionibacterium*, ve *Granulicatella* (Actinobacteria) transkripsiyonel olarak çok aktifken sefalosporin ile tedavide bu yüksek aktivite gözlenmemiştir²⁴. Bir diğer çalışmada mikrobiyotanın bir reaksiyonu olarak direnç genlerinin ekspresyonu üzerinde durulmaktadır²⁵. Bu çalışmalar, bakteri kompozisyonu değişirse de farklı antibiyotiklerin farklı bakteri türlerinde değişen seviyelerde aktivite farklılığı yarattığını göstermektedir.

Mikrobiyom genom analizi (meta-genom) ve protein sentez profillerinin analizi (meta-proteomics) gibi yöntemlerin beraber kullanıldığı analizler de antibiyotiklerin mikrobiyota üzerine etkileri açısından çeşitli bilgiler vermektedir. Bu çalışmalar antibiyotik tedavisinin kısa dönem etkilerinin ve uzun dönem etkilerinin varlığını ortaya çıkarmıştır. Bir çalışmada, uygulanan antibiyotik tedavisi sonrası biyolojik çeşitliliğin tekrar yerine gelmesinin birkaç haftayı bulabileceği ve kısa dönem değişiklikler tekrar dönse bile mikrobiyotadaki bazı alt tip bakterilerin popülasyonunun kalıcı olarak etkilendiği belirtilmiştir²⁶. Tedavi sonrası genetik ve proteomik çeşitlilik de tedavi öncesine oranla düşük bulunmuştur. Bir diğer çalışmada beta-laktam kombinasyonlu tedavi alan hastalarda diyeteki polisakkaridlerin hidrolizini sağlayan enzimlerin önemli ölçüde değişiklikler gösterdiği saptanmıştır²⁶. Bağırsak mikrobiyotasının protein çeşitliliğini ve üretim seviyelerini analiz eden bir diğer çalışmada ise amoksisilin, vankomisin, siprofloksasin, eritromisin ve kloramfenikol gibi antibiyotiklerin kullanımı vitamin transportu, fosfat metabolizması, tRNA sentezi ve stres cevabı ile ilgili genlerin ekspresyonundaki farklılıklarla ilişkili bulunmuştur²². Aynı çalışmada klindamisin ve streptomisin immunoglobulinleri, transtiretin ve kimotripsin benzeri elastaz ailesi proteinleri, T-hücreyi aktivasyonunu içeren proteinleri, fosfolipaz A2, miyozin-1a ve sitokrom C

gibi proteinleri arttırdığı belirtilmiştir.

Sonuç

En yoğun ve en karmaşık bakteri topluluğu insan vücudu kalın bağırsaklarında yaşamaktadır ve türler arasındaki karşılıklı bağımlı ilişkilerin olduğu bir ekosistem oluşturmaktadır.

Bu mikrobiyota adı verilen topluluk, son çalışmalarla desteklendiği üzere homeostaz ve konakçı sağlığı için zorunludur. Mikrobiyota fonksiyonları arasında beslenme fonksiyonları, metabolizma (biyokimyasal aktivitenin sonucu) ve korunma (enfeksiyöz ajanların kolonizasyonunu veya patojen potansiyeli olan yerleşik türlerin aşırı çoğalmasını önleme). çoğalma ve farklılaşma ile ilgili fonksiyonları ile bağırsak epitelinin gelişimi ve immün sistemin modülasyonunda rol oynar. (Mikrobiyotanın beslenme, metabolizma (biyokimyasal aktivitenin sonucu) ve koruma (enfeksiyöz ajanların kolonizasyonunu veya patojen potansiyeli olan yerleşik türlerin aşırı çoğalmasını önleme), çoğalma ve farklılaşma ile ilgili fonksiyonları ile bağırsak epitelinin gelişimine yardımcı olma ve immün sistemin modülasyonu gibi fonksiyonları bulunmaktadır.) Birçok hastalığın patogeneğinde de mikrobiyota bileşiminin ve fonksiyonunun bozulması sıkça çalışılan konular arasında yer almaktadır. Tıp pratiğinde yaygın ve yoğun kullanımı dolayısıyla antibiyotikler mikrobiyomla sıkı ilişki içerisindedir. Antibiyotiklerin etki yelpazesi kısa süreli olarak bazı subtip bakterilerin etkilenmesinden uzun dönem kalıcı etkileri ile disbiyotik mikrobiyota oluşumuna kadar geniş bir dağılım göstermektedir. Metagenomik ve proteomik çalışmaların gelişmesi ile antibiyotiklerin mikrobiyom bileşimi, metabolizması ve konak etkileşimi ile ilgili etkileri gözlemlenmektedir ve bu çalışmalar sayesinde daha aydınlatıcı bilgiler de gelmeye devam edecektir.

- Sommer, F. and Backhed, F. The gut microbiota—masters of host development and physiology. *Nat. Rev. Microbiol.* 2013; 11: 227–238.
- Kelly CJ, Zheng L, Campbell EL, Saedi B, Scholz CC, Bayless AJ, Wilson KE, Glover LE, Kominsky DJ, Magnuson A, Weir TL, Ehrentauf SF, Pickel C, Kuhn KA, Lanis JM, Nguyen V, Taylor CT, Colgan SP. Crosstalk between Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids and Intestinal Epithelial HIF Augments Tissue Barrier Function. *Cell Host Microbe.* 2015 May 13;17(5):662-71.
- Brestoff JR, Artis D. Commensal bacteria at the interface of host metabolism and the immune system. *Nat Immunol.* 2013 Jul;14(7):676-84.
- Buffie CG, Pamer EG. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nat Rev Immunol.* 2013 Nov;13(11):790-801.
- Ding T, Schloss PD. Dynamics and associations of microbial community types across the human body. *Nature.* 2014 May 15;509(7500):357-60.
- Ferrer M, Méndez-García C, Rojo D, Barbas C, Moya A. Antibiotic use and microbiome function *Biochem Pharmacol.* 2017 Jun 15;134:114-126.
- (ESPAUR): Report, 2014. Public Health England, English surveillance programme for antimicrobial utilisation and resistance
- Zhernakova A, Kurilshikov A, Bonder MJ, Tigchelaar EF, Schirmer M, Vatanen T, Mujagic Z, Vila AV, Falony G, Vieira-Silva S, Wang J, Imhann F, Brandsma E, Jankipersadsing SA, Joossens M, Cenit MC, Deelen P, Swertz MA; LifeLines cohort study, Weersma RK, Feskens EJ, Netea MG, Gevers D, Jonkers D, Franke L, Aulchenko YS, Huttenhower C, Raes J, Hofker MH, Xavier RJ, Wijmenga C, Fu J. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science.* 2016 Apr 29;352(6285):565-9.
- Jernberg, C. et al. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J.* 2007; 1: 56–66
- Kim DH. Gut Microbiota-Mediated Drug-Antibiotic Interactions. *Drug Metab Dispos.* 2015 Oct;43(10):1581-9.
- Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol.* 2008 Nov 18;6(11):e280.
- Zhang L, Huang Y, Zhou Y, Buckley T, Wang HH. Antibiotic administration routes significantly influence the levels of antibiotic resistance in gut microbiota. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Aug;57(8):3659-66.
- Ponziani FR, Pecere S, Lopetuso L, Scalfarri F, Cammarota G, Gasbarrini A. Rifaximin for the treatment of irritable bowel syndrome - a drug safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf.* 2016 Jul;15(7):983-91.
- Lopetuso LR, Petito V, Scalfarri F, Gasbarrini A. Gut Microbiota Modulation and Mucosal Immunity: Focus on Rifaximin. *Mini Rev Med Chem.* 2015;16(3):179-85.
- Panda S, El khader I, Casellas F, López Vivancos J, García Cors M, Santiago A, Cuenca S, Guarner F, Manichan C. Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota. *PLoS One.* 2014 Apr 18;9(4):e95476.
- Pérez-Cobas AE, Artacho A, Knecht H, Ferrús ML, Friedrichs A, Ott SJ, Moya A, Latorre A, Gosalbes MJ. Differential effects of antibiotic therapy on the structure and function of human gut microbiota. *PLoS One.* 2013 Nov 25;8(11):e80201.
- Ladirat SE, Schols HA, Nauta A, Schoterman MH, Keijser BJ, Montijn RC, Gruppen H, Schuren FH. High-throughput analysis of the impact of antibiotics on the human intestinal microbiota composition. *J Microbiol Methods.* 2013 Mar;92(3):387-97.
- Liao X, Li B, Zou R, Dai Y, Xie S, Yuan B. Biodegradation of antibiotic ciprofloxacin: pathways, influential factors, and bacterial community structure. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2016 Apr;23(8):7911-8.
- Raymond F, Ouameur AA, Déraspe M, Iqbal N, Gingras H, Dridi B, Leprohon P, Plante PL, Giroux R, Bérubé É, Frenette J, Boudreau DK, Simard JL, Chabot I, Domingo MC, Trotter S, Boissinot M, Huletsky A, Roy PH, Ouellette M, Bergeron MG, Corbeil J. The initial state of the human gut microbiome determines its reshaping by antibiotics. *ISME J.* 2016 Mar;10(3):707-20.
- Iapichino G, Callegari ML, Marzorati S, Cigada M, Corbella D, Ferrari S, Morelli L. Impact of antibiotics on the gut microbiota of critically ill patients. *J Med Microbiol.* 2008 Aug;57(Pt 8):1007-14.
- O'Sullivan O, Coakley M, Lakshminarayanan B, Conde S, Claesson MJ, Cusack S, Fitzgerald AP, O'Toole PW, Stanton C, Ross RP; ELDERMET Consortium. Alterations in intestinal microbiota of elderly Irish subjects post-antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2013 Jan;68(1):214-21.
- Langdon A, Crook N, Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Medicine.* 2016;8:39.
- Ben-Amor K, Heilig H, Smidt H, Vaughan EE, Abee T, de Vos WM. Genetic diversity of viable, injured, and dead fecal bacteria assessed by fluorescence-activated cell sorting and 16S rRNA gene analysis. *Appl Environ Microbiol.* 2005 Aug;71(8):4679-89.
- Knecht H, Neuling SC, Heinsen FA, Knecht C, Schilhabel A, Schmitz RA, Zimmermann A, dos Santos VM, Ferrer M, Rosenstiel PC, Schreiber S, Friedrichs AK, Ott SJ. Effects of -lactam antibiotics and fluoroquinolones on human gut microbiota in relation to *Clostridium difficile* associated diarrhea. *PLoS One.* 2014 Feb 28;9(2):e89417.
- Suzuki S, Horinouchi T, Furusawa C. Prediction of antibiotic resistance by gene expression profiles. *Nature Communications.* 2014;5:5792.
- Gosalbes MJ, Vázquez-Castellanos JF, Angebault C, et al. Carriage of Enterobacteria Producing Extended-Spectrum -Lactamases and Composition of the Gut Microbiota in an Amerindian Community. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2016;60(1):507-514.
- Hernandez E, Bargiela R, Diez MS, Friedrichs A, Perez-Cobas AE, Gosalbes MJ, et al. Functional consequences of microbial shifts in the human gastrointestinal tract linked to antibiotic treatment and obesity. *Gut Microbes.* 2013;4:306–15. doi:10.4161/gmic.25321
- Lambert-Zechovsky N, Bingen E, Aujard Y, Mathieu H. Impact of cefotaxime on the fecal flora in children. *Infection.* 1985;13 Suppl 1:S140–4.
- Bergan T, Nord CE, Thorsteinsson SB. Effect of meropenem on the intestinal microflora. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1991;10:524–7
- Maurice CF, Haiser HJ, Turnbaugh PJ. Xenobiotics shape the physiology and gene expression of the active human gut microbiome. *Cell.* 2013;152:39–50. doi:10.1016/j.cell.2012.10.052.
- Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, Sjolund-Karlsson M, Jansson JK, Engstrand L. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS One.* 2010;5:e9836. doi:10.1371/journal.pone.0009836..
- Zaura E, Brandt BW, Teixeira de Mattos MJ, Buijs MJ, Caspers MP, Rashid MU, et al. Same exposure but two radically different responses to antibiotics: resilience of the salivary microbiome versus long-term microbial shifts in feces. *mBio.* 2015;6:e01693–15. doi:10.1128/mBio.01693-15.
- Lichtman JS, Ferreyra JA, Ng KM, Smits SA, Sonnenburg JL, Elias JE. Host-microbiota interactions in the pathogenesis of antibiotic-associated diseases. *Cell Rep.* 2016;14:1049–61. doi:10.1016/j.celrep.2016.01.009
- Brismar B, Edlund C, Nord CE. Comparative effects of clarithromycin and erythromycin on the normal intestinal microflora. *Scand J Infect Dis.* 1991;23:635–42.
- Greenwood C, Morrow AL, Lagomarcino AJ, Altaye M, Taft DH, Yu Z, et al. Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of *Enterobacter*. *J Pediatr.* 2014;165:23–9. doi:10.1016/j.jpeds.2014.01.010.
- Nord CE, Sillerström E, Wahlund E. Effect of tigecycline on normal oropharyngeal and intestinal microflora. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:3375–80. doi:10.1128/aac.00373-06
- Bassis CM, Theriot CM, Young VB. Alteration of the murine gastrointestinal microbiota by tigecycline leads to increased susceptibility to *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:2767–74. doi:10.1128/aac.02262-13.
- Morgun A, Dzutsev A, Dong X, Greer RL, Sexton DJ, Ravel J, et al. Uncovering effects of antibiotics on the host and microbiota using transkingdom gene networks. *Gut.* 2015;64:1732–43. doi:10.1136/gutjnl-2014-308820.